

原 著

肺及び胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討

呉 書林, 佐藤 雅美, 遠藤 千顯, 桜田 晃, 董 博鳴
松村 輔二, 半田 政志*, 近藤 丘

要 旨

呼吸器外科領域のカルチノイドは肺原発と胸腺原発に分けられ比較的稀な疾患である。一般的に低悪性度腫瘍と考えられているが、非定型カルチノイドには予後不良のものもある。今回、われわれは当施設で切除された肺原発と胸腺原発のカルチノイド各々28例と11例について、臨床的因子を比較検討した。肺原発カルチノイドは28例あり全肺癌切除例3371例の0.83%を占め、11例の胸腺原発カルチノイドは全縦隔腫瘍切除例662例の1.67%を占めていた。性差、年齢差はなく、発見動機としては大部分が集検で発見されていた。発生部位は、肺原発のものでは左右差はなく末梢発生が多く見られた。術前にカルチノイドと診断された正診率は肺原発(18/28, 64.3%)胸腺原発(2/5, 40%)であった。胸腺原発カルチノイドでは周囲臓器への浸潤が多かった(3/11, 27.3%)。組織型別の頻度には差はなかった。胸腺原発カルチノイドの5年生存率は38.9%で、肺原発の5年生存率90.4%と比較して有意に予後不良であった。肺非定型カルチノイドではリンパ節転移がみられた(5/15, 33.3%)。再発死因の検討では胸腺原発カルチノイドで局所再発による死亡がみられ、十分な外科的切離縁の確保と系統的なリンパ節郭清が必要と考えられた。

索引用語：肺カルチノイド，胸腺カルチノイド，定型カルチノイド，非定型カルチノイド
pulmonary carcinoid, thymic carcinoid, typical carcinoid, atypical carcinoid

はじめに

呼吸器外科領域のカルチノイドは肺原発と胸腺原発に分けられ、全手術例の1～2%を占め、比較的まれな疾患とされている^{1,2)}。肺原発カルチノイドの場合、他の肺癌と比べ予後も良好で、低悪性度腫瘍として扱われているが、組織型によっては、予後不良の症例もある^{3,4)}。一方で生物学的悪性度が低いことから縮小手術の良い適応と考える報告もある⁵⁾。これら肺原発カルチノイド、胸腺カルチノイドを各々検討した報告は多数みられるが、同一施設内で両者を比較した報告はほとんどみられない。今回、われわれは当施設で切除された肺原発カルチノイド、胸腺原発カルチノイドについて比較検討し若干の文献的考察を行ったので報告する。

対象と方法

1968年から2000年までの33年間に当施設で切除した肺原発カルチノイド、胸腺原発カルチノイドを対象とした。肺及び胸腺原発の発生頻度、性、年齢、発生部位、予後再発様式などについて比較検討した。生存率は、Kaplan-Meier法により求め、log-rank testにて検定を行い、 $P=0.05$ 以下を有意差ありとした。

結 果

肺および胸腺原発カルチノイドはそれぞれ同時期の全肺癌切除例3,371例のうち28例0.83%、全縦隔腫瘍切除例662例のうち11例1.67%を占めていた。年齢は肺原発カルチノイドが34～71歳で平均56.4歳、胸腺原発カルチノイドが22～77歳で平均53.1歳、男女比は肺原発カルチノイドが14：14、胸腺原発が6：5であった。年齢、男女比に有意差は認められなかった(Table 1)。

発見動機は、肺原発カルチノイド28例中17例が集団

東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野
*仙台厚生病院 外科
原稿受付 2001年12月13日
原稿採扱 2002年2月21日

Table 1 Patients' characteristics (1)

	Pulmonary carcinoid	Thymic carcinoid
Number of patients	28	11
Frequency	28/3371 (0.83%)	11/662 (1.67%)
Sex	Male: 14	Male: 6
	Female: 14	Female: 5
Mean age	56.4±10.6	53.1±17.6
Mode of detection	Mass examination: 17	Mass examination: 3
	Symptom 11 Cough 3 Bloody sputum 5 Fever 2 SOB 3 Chest pain 1	Symptom 2 General fatigue 1 Notalgia 1
		No records for six patients
Site of tumors	Right 17 Upper 7, Middle 5, Lower 4 Middle+Lower 1	Thymus 11
	Left 11 Main Br. 1, Upper 2, Lower 8 Central location 8 Peripheral location 20	

SOB: short of breath

検診によるものであったが、残る有症状の11例はそれぞれ咳、血痰、発熱、息切れ、胸痛などで発見されたものであった。胸腺原発11例中集団検診で発見されたものは3例、全身倦怠感と背部痛で発見された症例が各1例であった（6例は記載なく不明である）。

発生部位は、肺原発カルチノイドで右肺発生が17例（上葉7例、中葉5例、下葉4例、中下葉1例）；左肺が11例（主気管支1例、上葉2例、下葉8例）であった。中枢発生が8例、末梢発生が20例であった。

術前の診断方法は肺原発カルチノイドでは擦過細胞診12例、気管支生検7例、喀痰細胞診、経皮肺生検、経気管支吸引細胞診、不明が1例ずつであった。胸腺原発カルチノイドは記載ある5例すべてが全例経皮針生検で診断を得た（Table 2）。

肺原発カルチノイド28例中、カルチノイドと術前診断が得られたのは18例（64.3%）であった。カルチノイド以外の術前診断がなされたものの内訳は腺癌3例、扁平上皮癌1例、大細胞癌2例、粘表皮癌1例、その

他の癌が3例であった。術前組織診断がなされた胸腺原発のもの11例中5例（6例は記載なく不明である。）であり、うち2例（40%）でカルチノイドと診断された。残る3例は神経内分泌腫瘍、悪性神経原性腫瘍、大細胞癌各1例ずつであった。

手術術式は肺原発カルチノイドでは肺全摘術が1例、肺葉切除術が27例で、区域切除術や部分切除術のみの症例はなかった。全例で完全切除が行われた。リンパ節郭清の範囲はND 0：2例、ND 1：2例、ND2a：11例、ND2b：13例であった。胸腺原発カルチノイドは腫瘍を含めた胸腺摘除のみが8例で、胸腺摘除に肺及び心膜の合併切除を行った症例が3例であった。完全切除7例、不完全切除1例、不明3例であった。完全切除のうち3例でリンパ節郭清も行った。

術後病理組織学的検索による組織亜型は、肺原発カルチノイドでは定型12例、非定型16例で、胸腺原発では定型4例、非定型7例であった。リンパ節転移は肺原発カルチノイドの5例でみられた。リンパ節転移の

Table 2 Pre-operative diagnosis

	Pulmonary carcinoid	Thymic carcinoid
Pre-operative diagnosis	Carcinoid 18 Adenocarcinoma 3 Squamous cell carcinoma 1 Large cell carcinoma 2 Mucoepidermoid carcinoma 1 Other malignant tumor 3	Carcinoid 2 Neuroendocrine tumor 1 Neurogenic malignant tumor 1 Large cell carcinoma 1
Diagnostic methods	Brushing 12, Biopsy 7 Sputum, 1, TBAC 1 Percutaneous seedle lung biopsy 1 unkmown 1	Percutaneous needle biopsy 5

TBAC: transbronchial aspiration cytology

Table 3 Patients' characteristics (2)

	Pulmonary carcinoid	Thymic carcinoid
Operation procedure	Pneumonectomy 1 Lobectomy 27	Tumor resection 8 (including thymus) With combined resection 3 (lung 1, lung and pericardium 2)
Histological subtypes	Typical carcinoid 12 Atypical carcinoid 16	Typical carcinoid 4 Atypical carcinoid 7
Site of nodal involvement	Case 1: R # 1, # 2, # 3 Case 2: R # 2, # 4, # 8 L # 4 Case 3: R # 4 Case 4: R # 10, # 11s Case 5: R # 11i	No metastasis was found in the 3 cases who underwent nodal dissection
Stage*	IA: 15 IB: 8 IIA: 1 IIB: 2 IIIA: 2	I: 2 II: 2 III: 4 Unknown: 3

*UICC classification for pulmonary carcinoid
Masaoka's classification for thymic carcinoid

みられた症例は全例非定型カルチノイドであった。胸腺原発カルチノイドではリンパ節を郭清した定型の2例、非定型の1例に転移は認められなかった。

UICC 分期による肺原発カルチノイドの病期は I A 期15例, I B 期8例, II A 期1例, II B 期2例, III A 期2例であった。正岡の分類を胸腺原発カルチノイド

に当てはめた場合, I 期2例, II 期2例, III 期4例, 不明3例であった (Table 3)。

肺原発カルチノイドと胸腺原発カルチノイドでは生存曲線に著明な有意差がみられた。(p=0.0002) (Fig. 1)肺原発カルチノイドの5生率は90.4%で, 死亡した2例の死因は遠隔転移1例, 事故1例であった。胸腺

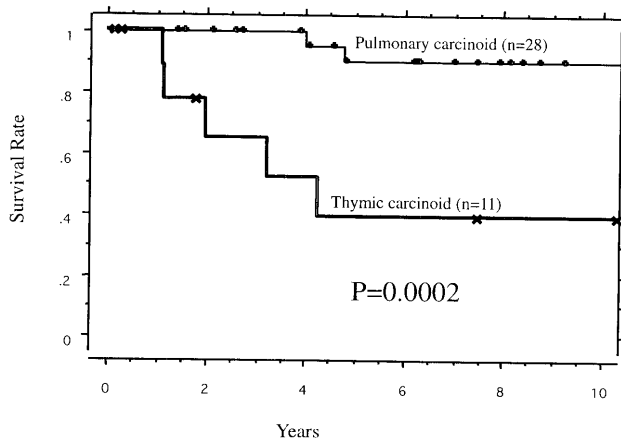


Fig. 1 Survival curves of patients with pulmonary and thymic carcinoid

原発カルチノイドの5生率は38.9%で、死亡した6例の死因は局所再発3例、骨髄転移、局所再発、骨転移1例、不明2例であった。

考 察

1960年代に Williams 及び Sandle は、カルチノイドの発生解剖学的位置によって、前腸由来（気道、胸腺、胃及び脾臓）、中腸由来（小腸、虫垂、右側結腸）及び後腸由来（横行結腸、下降結腸、S状結腸、直腸）に分類した。呼吸器領域のカルチノイドは前腸由来に属して、組織学的には腫瘍細胞はリボン状またはロゼット状など特有な配列をし、好銀性 (argyrophilia) があり、腫瘍細胞内に神経内分泌顆粒を含むと記載されている⁶⁾。最近では、Travisらにより、small cell carcinoma などとともに neuroendocrine tumor の1つとして位置付けられている^{1,7)}。

元来、比較的まれな組織型であるため、多数の症例を集積した報告は少ない。一般に肺原発カルチノイドは全カルチノイド腫瘍の2.5%、全肺癌切除例の0.4~3%を占め、2/3の症例は区域気管支より中枢に発生し、1/3が末梢発生と報告されている^{1-4,13)}。男女比は0.8で、平均年齢は56.5歳で¹⁾、31%の症例が無症状集団検診で発見と報告されているが、有症状の場合は主に中枢発生の腫瘍によって気道閉塞症状と示すと記載されている。すなわち咳、血痰、肺炎、息切れ、胸痛などであった^{1,4,8)}。自験例では男女比、年齢などはこれまでの報告と大きな差がなかったが、71.4%の症例が末梢発生で無症状の集団検診発見例が60.7%とい

ずれもこれまでの報告よりも高い頻度であった。これは我々の施設ではX線による集検発見例が多いことによると考えられた。Cushing syndrome やカルチノイド症候群などは自験例ではみられなかった。

肺原発カルチノイドでは、組織型により、手術術式を選択する事がありうるため、正確な術前診断を得ることが肝要である。すなわち生物学的に低悪性度の腫瘍であるため、縮小手術を選択することも可能である^{5,9)}。その一方で、リンパ節転移のみられる症例もあり系統的リンパ節郭清を要する症例が存在することも事実である。リンパ節転移は定型カルチノイドの10%、非定型カルチノイドの30%~50%にみられるとされている^{1,4,12,14,15)}。自験例ではリンパ節転移を起こした症例は全て非定型カルチノイドで、全肺原発カルチノイドの17.9%を占めた。したがってリンパ節郭清を行うべきか否かを判断する上でも正確な術前診断が必要であるが、約1/3の症例では術前診断が適切になされていないという報告もある¹⁾。自験例では擦過細胞診、気管支生検、喀痰細胞診、経皮肺生検、経気管支吸引細胞診などによる術前診断を試みたが、やはり64.3%の術前正診率を得るにとどまった。低悪性度の定型カルチノイドには縮小手術を、非定型カルチノイドには標準的肺葉切除と系統的リンパ節郭清術という選択をする上で、術前にカルチノイドと診断するのみでは充分でなく、定型或いは非定型との亜型診断を行えることが望ましい。それが不可能な場合、術中迅速診で診断したうえで、術式を決定することも可能である。いずれの方法でも組織型を明確にし得ない場合は肺葉切除と縦隔リンパ節郭清を選択することが妥当と考えられた。

胸腺原発カルチノイドは1972年に Rosai と Higa により報告された^{15,16,18,19)}。臓器別頻度は直腸、肺、胃十二指腸に次ぐもので6.1%を占めたと報告されている¹⁷⁾。組織型としては非定型が多いという報告がみられる^{15,16)}。また肺に比べて若年の男性に発生するという報告もある^{16,20)}。発見時すでに隣接臓器浸潤を来している場合やリンパ節転移を認めることが多く、手術後の局所再発、遠隔転移の報告も多い^{16,20,22)}。

自験例では全縦隔腫瘍の1.67%、全胸腺腫瘍の11.1%を占めていた。男女差はなく、平均年齢は53.1歳で、過去の報告とはやや異なっていた。自験例では死亡した6例の死因は、4例は局所再発で、1例は骨髄転移、

骨転移, 局所再発で, もう1例は他因死であった. 文献的に胸腺カルチノイドの予後を見ると, 5年生存率は28~31%²¹⁾, 我々の報告(38.9%)と同様, 予後不良であった. 臓器別にカルチノイドの治療成績をみると, 5年生存率は, 肺原発85.0%, 小腸64.9%, 虫垂94.0%, 大腸70.7%³⁾, 胸腺31%²¹⁾であった. 文献的にも, 胸腺原発のカルチノイドの場合には予後が不良で, 比較的予後良好な他部位のカルチノイドとは分けて考える必要があると思われる.

我々の施設の検討でも肺原発カルチノイドと胸腺原発カルチノイドを比較すると, 胸腺原発のもの予後が不良であった. 文献により, 組織亜型別の割合をみると, 肺原発の場合, 定型の占める比率が85~90%であるに対し^{2,14)}, 胸腺原発では, 非定型の占める割合が80%~82%^{15,16)}と非定型の比率が多い. 組織亜型別の5年生存率をみると, 肺原発の定型カルチノイドで89~95%, 非定型で65~75%^{6,7,9,22)}, 胸腺原発定型で50%, 非定型で20%¹⁶⁾と報告されている. 胸腺カルチノイドでは非定型カルチノイドの比率が, 高いことが予後不良の一因をなしていると考えられた. 文献では, 胸腺原発カルチノイドの縦隔リンパ節転移がみられたという報告もある²³⁾. また肺カルチノイドでは胸腺原発カルチノイドに比較し, 比較的小型のうちに発見されていること, 肺葉切除により, 十分な外科的切離縁を確保できることなどが, 胸腺原発カルチノイドと比べ, 予後良好となる一因と考えられた. 一方, 胸腺原発カルチノイドの死亡例には局所再発が多く, 十分な外科的切離縁を確保することと系統的リンパ節郭清が必要と考えられた.

以上, 肺原発および胸腺原発カルチノイドについて報告した. 自験例も含め, 集積された症例数が少ないため, 報告によって臨床的特徴にばらつきがみられた. 多施設での多数例の集計や meta analysis により, 本腫瘍の特徴を明らかにすることが今後必要と考えられた.

文 献

- 1) Michael E. Dusmet, Martin F. Mckneally: Pulmonary and Thymic Carcinoid Tumors. *World J. Surg* **20**: 189-195, 1996.
- 2) Oliveria AM, Tazelaar HD, Wentzlaff KA, et al: Family pulmonary carcinoid tumors. *Cancer* **91**: 2104-2109, 2001.
- 3) Marco Musi, Roberto G. Carbone, Cesare Bertocchi: Bronchial carcinoid tumors: a study on clinicopathological features and roles of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer* **22**: 97-102, 1998.
- 4) Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al: Pulmonary Carcinoid: Presentation, Diagnosis, and Outcome in 142 cases in Israel and Review of 640 Cases From the Literature. *Chest* **119**: 1647-1651, 2001.
- 5) 稲垣雅春, 赤萩栄一, 三井清文, 他: 気管支カルチノイドに対する縮小手術の適応. *日胸外会誌* **43**: 37-42, 1995.
- 6) Ganim RB, Norton JA: Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol* **9**: 173-179, 2000.
- 7) Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al: Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg* **22**: 934-944, 1998.
- 8) Frank C. Detterbeck, M. Patricia Rivera, Mark A. Socinski, et al: Diagnosis and Treatment of LUNG CANCER. CHAPTER 26, 2001.
- 9) Marco Musi, Roberto G. Carbone, Cesare Bertocchi: Bronchial carcinoid tumors: a study on clinicopathological features and roles of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer* **22**: 97-102, 1998.
- 10) Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR: Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* **119**: 1143-1150, 2001.
- 11) Carretta A, Ceresoli GL, Arrigoni G, et al: Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors: a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* **29**: 217-225, 2000.
- 12) Granberg D, Wilander E, Oberg K, et al: Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 3425-3430, 2000.
- 13) Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, et al: Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* **18**: 156-161, 2000.
- 14) Mariano Garcia-Yuste, Jose M. Matilla, Tomas Alvarez-Gago: Prognostic Factors in Neuroendocrine Lung Tumors: A Spanish Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* **70**: 258-263, 2000.
- 15) Sugiura H, Morikawa T, Itoh K, et al: Thymic carcinoid in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: report of a case. *Surg Today* **31**: 428-432, 2001.
- 16) Moran CA, Suster S: Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* **114**: 100-110, 2000.
- 17) 細田 峻: 第6回肺癌ワークショップ(1991) 上皮性胸腺腫瘍の基礎と臨床. 癌と化学療法社(正岡 昭, 松山睦司, 向井 清編), 東京; 103-116, 1992.

- 18) Shinji Hirai, Yoshiharu Hamanaka, Norimasa Mitsui, et al: Thymic Carcinoids in Multiple Endocrine Neoplasia-Type 1. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* **49**: 525-527, 2001.
- 19) Saul Suster, Cesar A. Moran: Thymic Carcinoid with Prominent Mucinous Stroma. *Am J Surg Pathol* **19**: 1277-1285, 1995.
- 20) Ichiro Fukai, Akira Masaoka, Yoshitaka Fujii, et al: Thymic Neuroendocrine Tumor (Thymic Carcinoid): A Clinicopathologic Study in 15 Patients. *Ann Thorac Surg* **67**: 208-211, 1999.
- 21) De Montpreville VT, Macchiarini P, Dulmet E: Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): A clinicopathologic study of fourteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* **111**: 134-141, 1996.
- 22) Jan Axelson, Masao Kobari, Toru Fukukawa, et al: Thymic Carcinoid in the Pancreas: Metastatic Disease or New Primary Tumours. *Eur J Surg* **165**: 270-273, 1999.
- 23) Goto K, Kodama T, Matsuno Y, et al: Clinicopathologic and DNA cytometric analysis of carcinoid tumors of the thymus. *Mod pathol* **14** (10): 985-994, 2001.

Clinical analysis of pulmonary and thymic carcinoid

*Shulin Wu, Masami Sato, Chiaki Endo, Akira Sakurada, Boming Dong
Yuhji Matsumura, Masashi Handa*, Takashi Kondo*

Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University, Sendai, Japan

*Department of Surgery, Sendai Kosei Hospital

Carcinoids are rare in the thoracic surgery field and can be generally divided into primary pulmonary and primary thymic carcinoids. Although they are considered low-grade malignant tumors, occasionally they show a poor prognosis, especially in patients with atypical carcinoids. In this study, 28 patients with pulmonary carcinoids and 11 thymic carcinoids underwent operations at our department and were analyzed comparatively using clinical factors.

The 28 pulmonary carcinoids account for 0.83% of all 3371 resected lung cancers in our department, while the 11 thymic carcinoids account for 1.67% of all 662 mediastinal tumors resected.

There were no significant differences in sex or age distributions. About 60% of the patients were asymptomatic and they were discovered by chest radiographs in population-based mass screening. The rate of correct pre-operative diagnosis for pulmonary carcinoids is 64.3% (18/28), while that for thymic carcinoids is 40% (2/5). Invasions to adjacent organs were found in cases of thymic carcinoids (27.3%, 3/11). Nodal involvement was observed in 5 of 15 atypical pulmonary carcinoid patients. The five-year survival rate of patients with thymic carcinoids was 38.9%, which was significantly worse than that of patients with pulmonary carcinoids (90.4%).

In patients with thymic carcinoids, local recurrences were frequently observed.

Based on these findings, it is now recommended that systematic nodal dissection should be done for atypical carcinoid patients, and that an adequate surgical margin should be left for thymic carcinoids.